BPRC Onderzoeksresultaten



Bijdrage van het onderzoek aan apen van het BPRC
aan de vooruitgang in de medische wetenschap

Bijdrage van het onderzoek met apen van het BPRC aan de vooruitgang in de medische wetenschap

Medisch onderzoek kan nog steeds niet zonder het gebruik van proefdieren. Bij een deel van deze onderzoeken zijn apen de enige bruikbare proefdieren. Dat komt omdat de apen wat betreft afstamming zeer dicht bij de mens staan. Sommige apensoorten zijn dan ook de enige dieren die door dezelfde virussen/parasieten geïnfecteerd kunnen worden als de mens. Een ander aspect is dat de nieuwe generatie geneesmiddelen en behandelmethoden zeer specifiek en alleen werkzaam is in de mens of aap. Juist daarom wordt de veiligheid en effectiviteit van dergelijke vaccins/geneesmiddelen/ behandelmethoden getoetst in apen, voordat zij in de mens kunnen worden gebruikt. In Nederland bepaalt de wet dat apen alleen als proefdier in een experiment mogen worden gebruikt als er geen alternatief voorhanden is.

De stichting Biomedical Primate Research Centre (BPRC) is een gespecialiseerd wetenschappelijk onderzoeksinstituut met jarenlange ervaring op het gebied van onderzoek naar ziekten die een ernstige bedreiging vormen voor de volksgezondheid; denk bijvoorbeeld aan infectieziekten zoals malaria, AIDS, hepatitis, tuberculose en auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose. Het BPRC is verder betrokken geweest bij het onderzoek om orgaantransplantatie te verbeteren. Het onderzoek van het BPRC is met name gericht op:

a) Het verkrijgen van inzicht in de processen die ziekten veroorzaken.
   Hierdoor kunnen effectieve(re) en/of veilige(re) medicijnen en behandelmethoden ontwikkeld worden.
b) Het vaststellen van de effectiviteit en veiligheid van nieuwe medicijnen en behandelmethoden.

Ook doet het BPRC onderzoek naar alternatieven voor het gebruik van dieren in onderzoek. Leidraad bij dit type onderzoek vormen de 3V's van Verfijning, Vermindering en Vervanging. Op die manier is het misschien mogelijk dat er op termijn helemaal geen dieren meer nodig zijn.

Wat heeft het onderzoek op het BPRC tot nu toe opgeleverd?

Transplantatie

- Specifieke genetische kenmerken van een mens hebben een zeer belangrijke functie bij het al dan niet overleven van getransplanteerde organen. Dankzij studies in apen is het nu in de praktijk beter mogelijk om de meest optimale donor voor een patiënt te selecteren.

- In apen is ontdekt dat bloedtransfusie voorafgaand aan orgaantransplantatie een positief effect heeft op de overleving van het getransplanteerde orgaan. Dit wordt nu in de praktijk toegepast.

- De eerste bij de mens toegepaste medicijnen om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen (immuunsuppressiva) zijn uitgebreid getest in apen. Dit geldt ook voor nieuwe behandelmethoden om afstoting te voorkomen, o.a. nieuwe combinaties van medicijnen.

- Gebruik van medicijnen is belangrijk om transplantaties goed te laten verlopen. Een aantal medicijnen die de aanmaak van bloedcellen stimuleren na een beenmergtransplantatie zijn eerst getest in apen.

- Door volgens een bepaalde methode te werken, ontstaat bij transplantatie van organen in de mens een grotere kans op acceptatie van het nieuwe orgaan. Op basis van resultaten van onderzoek in apen is vastgesteld welke werkwijzen in de praktijk veilig zijn en goed werken.

- Na beenmergtransplantaties kunnen ernstige afstotingsreacties ontstaan. De ernst hiervan wordt o.a. beïnvloed door de bacteriën in de darm (microflora). Door deze microflora aan te passen, kunnen de afstotingsreacties beperkt worden. Dit is eerst onderzocht in apen en wordt nu in diverse ziekenhuizen succesvol toegepast.

- Onderzoek naar huid- en niertransplantaties in apen hebben nieuwe behandelmethoden opgeleverd welke de afstotingsreacties verminderen.

Chronische ziekten

- Onderzoek in apen heeft geleid tot een sterke toename van de wetenschappelijke kennis over het ontstaan van gewrichtsontsteking. Zo is duidelijk geworden welke kenmerken belangrijk zijn voor de gevoeligheid voor gewrichtsontsteking.

- Er bestaan nog veel vragen over de ontwikkeling van multiple sclerose en de behandeling hiervoor. Onderzoek van het BPRC heeft nieuwe kennis opgeleverd over de mechanismen die betrokken kunnen zijn bij de ontwikkeling van multiple sclerose. Deze worden gebruikt voor de ontwikkeling en beoordeling van nieuwe behandelmethoden.

- Veilige en effectieve behandelmethoden voor de behandeling van auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose en artritis, zijn mede afkomstig uit onderzoek in apen.

- Onderzoek van het BPRC heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de tijdige herkenning van mogelijke ernstige bijwerkingen van nieuwe medicijnen voor chronische ziekten als multiple sclerose en artritis.

- Er is een sterk verfijnd model ontwikkeld voor multipele sclerose in penseelapen.
  In dit model is een mogelijke verklaring gevonden voor de tot nu toe onbegrepen associatie tussen infectie met het Epstein Barr Virus en multipele sclerose.

- Het model voor multipele sclerose in penseelapen geeft inzichten in het ontstaan en mechanisme van het ziekteproces en biedt perspectieven voor nieuwe behandelings-methoden.

- Een aantal potentiële, therapeutische antilichamen is in een preklinisch stadium getest op veiligheid en werkzaamheid in de BPRC modellen voor multipele sclerose.

Chronische ziekten (cont.)

- Er is een model ontwikkeld voor chronische artritis in penseelapen.

- In het resusaap model van artritis zijn verschillende nieuwe geneesmiddelen getest. Verdere ontwikkeling gebeurt nu in de kliniek.

- Antilichamen gericht tegen het kraakbeen eiwit collageen in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis en de artritis modellen in apen zijn sterk vergelijkbaar.

- Er is een nieuw model voor chronische Parkinson ontwikkeld in penseelapen. In dit model kunnen de symptomen van de ziekte worden onderdrukt via neurofeedback.

- Er is een model voor Alzheimer opgezet in penseelapen. Dit model wordt gebruikt om kandidaat medicijnen te testen op veiligheid en werkzaamheid.

Infectieziekten

- Het eerste genetisch aangepaste Hepatitis B vaccin is getest op effectiviteit in apen. Dit vaccin wordt nu wereldwijd gebruikt en beschermt miljoenen mensen tegen deze infectieziekte.

- De ontdekking en karakterisering van een specifiek hepatitis virus (hepatitis delta) dat in samenhang met hepatitis B virus leverkanker kan veroorzaken, is gebeurd op het BPRC.

- Apen hebben aan de basis gestaan voor het bepalen van het verband tussen het aantal HIV-virusdeeltjes in het bloed en de kans om daadwerkelijk AIDS te ontwikkelen. Deze informatie wordt nu toegepast in de praktijk om het verloop van de ziekte te voorspellen. Aan AIDS sterven wereldwijd jaarlijks zo'n 2 miljoen mensen.

- De selectie van HIV vaccins voor verder onderzoek bij mensen gebeurt in apen.

- De bescherming die vaccins kunnen geven tegen besmetting van bloedcellen met HIV, wordt mede bepaald door genetische eigenschappen van de mens. Dat is gebleken uit onderzoek met apen.

- De effecten van vaccinatie na besmetting met HIV in combinatie met een antivirale behandeling is onderzocht in de apen van het BPRC. Dit wordt nu in de praktijk toegepast.

- De ontrafeling van mechanismen die betrokken zijn bij het voorkomen van de ontwikkeling van AIDS bij geïnfecteerde chimpansees, heeft geleid tot meer inzicht in de ontwikkeling van deze ernstige infectieziekte.

- Een veelbelovend peptide vaccin gaf deels bescherming tegen HIV infectie en bescherming tegen AIDS in geïnfecteerde resusapen. Dit concept wordt nader uitgewerkt.

Infectieziekten *(cont.)*

- is een TB model ontwikkeld in apen waarmee de beschermende werking van vaccins beter kan worden aangetoond.

- BPRC's resusaap model voor tuberculose (TB) draagt bij aan het prioriteren en selecteren van mogelijke vaccin kandidaten in een preklinische setting.

- BPRC's diermodellen en celkweektechnieken worden gebruikt om noodzakelijke hulpstoffen voor vaccins op waarde te schatten.

- Onderzoek in apen heeft belangrijke informatie geleverd over mechanismen die betrokken zijn bij verschillende ontwikkelingsstadia van de malaria parasiet. Hierdoor kunnen nieuwe aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van medicijnen bepaald worden. Wereldwijd sterven jaarlijks ongeveer 0,7 miljoen mensen aan deze ziekte.

- Onderzoek op het BPRC heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling, productie en testen van het eerste Nederlandse vaccin tegen malaria tropica, de gevaarlijke vorm van malaria.

- Het BPRC heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van nieuwe malaria medicijnen, die nu in de kliniek worden getest.

- Het BPRC heeft bijgedragen aan onderzoek waarbij een nieuw doelwit voor geneesmiddelen tegen malaria is ontdekt.

- Beoordeling van malaria vaccins heeft ertoe geleid dat 1 vaccincombinatie niet getest werd in mensen, vanwege te grote bijwerkingen.

- Het BPRC heeft nieuwe kweeksystemen met een apenmalaria ontwikkeld waardoor voor het eerst mogelijkheden zijn ontstaan om kennis over en behandeling tegen "slapende" stadia van de malaria parasiet te ontwikkelen.

Infectieziekten *(cont.)*

- Het BPRC heeft een genetisch veranderde apenmalariaparasiet ontwikkeld. Hierdoor kunnen nieuwe malaria vaccins en geneesmiddelen gemakkelijk beoordeeld worden op veiligheid en effectiviteit.

- Het BPRC verzorgt wereldwijde virologische screening van apen en het vaststellen van nieuwe apenvirussen bij o.a. dierentuinen en rehabilitatiecentra.

- Het BPRC heeft Influenza virus infectie modellen opgezet waarin antivirale medicijnen en vaccins worden onderzocht.

- Door verschillende apensoorten te vergelijken is het meest geschikte influenza infectiemodel ontwikkeld.

- Het BPRC heeft West Nile Virus infectie modellen ontwikkeld in apen waarmee antivirale medicijnen en vaccins worden onderzocht. Met behulp van dit infectiemodel heeft het BPRC met succes een nieuw vaccin getest dat bescherming gaf tegen infectie.

Terugdringen van dierproeven: de 3 V's en dierenwelzijn

- Van alle dieren in het BPRC is de genetische achtergrond bekend. Daardoor kunnen ze beter geselecteerd worden voor de verschillende typen onderzoek en zijn uiteindelijk minder dieren nodig zijn.

- Het BPRC heeft methoden ontwikkeld waarbij het ziekteverloop van multiple sclerose bij marmoset-apen en gewrichtsontstekingen bij resusapen kan worden vastgesteld die aanzienlijk minder belastend zijn voor de apen.

- Bij onderzoek naar multiple sclerose is het gelukt om met een mildere methode dan gebruikelijk een relevant ziektemodel te krijgen.

- Het BPRC heeft bij tuberculoseonderzoek de relatie ontdekt tussen bloedwaarden en de kans om deze ziekte te overleven. Daardoor kunnen bepaalde onderzoeken eerder gestopt worden en is het minder belastend voor de apen.

- *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat ontstekingsparameters enorm kunnen verschillen tussen verschillende weefsels.

- Dier besparend onderzoek van het BPRC naar nieuwe malaria geneesmiddelen is door de Dierenbescherming genomineerd voor de "Lef in het Lab prijs" 2014.

- Het BPRC heeft een laboratoriummethode opgezet om adjuvantia (stoffen die toegevoegd worden aan vaccins om de werkzaamheid te verhogen) te testen en te ontwikkelen. Dit onderzoek is in 2008 genomineerd voor de "Publieksprijs Alternatieven voor Dierproeven".

- In het laboratorium zijn celkweekmethoden ontwikkeld voor het bestuderen van ziekten van het centraal zenuwstelsel, zoals multiple sclerose. Deze methoden worden nu, waar dat mogelijk is, gebruikt voordat ze uiteindelijk in dieren worden getest. Het aantal proefdieren dat nodig is voor onderzoek, is hierdoor afgenomen.

Terugdringen van dierproeven: de 3 V's en dierenwelzijn *(cont.)*

- Er zijn nieuwe manieren ontwikkeld om apen te fokken en te huisvesten in een onderzoeksinstituut. Hierbij lijken de leefomstandigheden van de dieren zo veel mogelijk op de natuurlijke situatie, waardoor het dierenwelzijn sterk verbeterd is.

- BPRC heeft medewerkers in dienst die zich bezig houden met "Positive Reinforcement Training" om stress te voorkomen, dan wel te minimaliseren.
  Deze verfijning heeft een positieve invloed op zowel het dierenwelzijn als de experimentele studies.

- Een uitgebreid verrijkingsprogramma voor zowel voedsel als non-food is opgezet en continu in ontwikkeling.

- Het BPRC speelt een belangrijke rol in het trainen van dierverzorgers en andere specialisten op het gebied van diertraining en verrijking.

- Het BPRC verzorgt nationale en internationale bijeenkomsten om dierenwelzijn van apen in primatencentra/onderzoeksinstituten te verbeteren.

- Het BPRC heeft een handboek over verrijking gemaakt. Dit handboek wordt gratis verspreid. Er zijn meer dan 300 exemplaren over heel de wereld verstuurd.

- Door de moderne faciliteiten kunnen alle dieren van het BPRC sociaal worden gehuisvest.

- Het BPRC streeft naar continu verfijning van procedures. Er is een programma voor verbetering van veterinaire handelingen en huisvesting ontplooid.

- Het BPRC heeft voor het optimaal sociaal huisvesten van de dieren specialisten in dienst die zich bezighouden met de fok, selectie van de meest geschikte dieren voor studies en de introductie/training van dieren in de experimentele huisvesting.

Terugdringen van dierproeven: de 3 V's en dierenwelzijn *(cont.)*

- Met de dierenartsen en de koloniemanager wordt voortdurend het fokbeleid afgestemd. Er is actieve sturing d.m.v. anticonceptie maatregelen om de aantallen geboren dieren te reguleren, maar wel met zo min mogelijk verstoring van de complexe sociale structuur van de dieren.

- Het BPRC ontwikkelt niet-invasieve of minder invasieve methoden om specifieke merkstoffen te identificeren. Zo is er een test beschikbaar gekomen om langdurige vormen van stress te meten in haren. De resultaten tonen aan dat door de combinatie van moderne huisvesting en zorgvuldige aanpak de dieren veel minder stress ervaren.

- Het BPRC heeft routine laboratoria om op een snelle en effectieve wijze afwijkingen aan diergezondheid vast te kunnen stellen en -indien nodig- daarop snel te kunnen anticiperen.

- Weefsel en bloedcellen verkregen van apen worden opgeslagen in goed gedocumenteerde databanken. Deze voorzieningen worden door vele internationale onderzoekers gebruikt en passen in het 3V concept.

- Het BPRC organiseert op regelmatige tijden symposia en wetenschappelijke meetings op het gebied van Alternatieven voor het gebruik van apen en de verfijning van onderzoeksmethoden.